Über

alimentäre Glykosurie und die Wirkungen einiger Narcotica beim Affen (Macacus cynomolgus).

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

gesammten Medizin

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

unter dem Präsidium

des

Herrn Prof. Dr. Tappeiner

vorgelegt von

Heinrich Müller de la Fuente,

cand. med. aus München.

München, 1894.

Kgl. Hof- und Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn.

Über

alimentäre Glykosurie und die Wirkungen einiger Narcotica beim Affen (Macacus cynomolgus).

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

gesammten Medizin

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

unter dem Präsidium

des

Herrn Prof. Dr. Tappeiner

vorgelegt von

Heinrich Müller de la Fuente,

cand. med. aus München.

München, 1894.

Kgl. Hof- und Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn.

Meiner lieben Mutter

und

dem Andenken meines Vaters.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546007_0171

I. Physiologischer Teil.

Obgleich über alimentäre Glykosurie in den letzten Jahren vielfach gearbeitet und eine Reihe von Versuchen dieser Art an Tieren sowohl wie auch an Menschen angestellt und veröffentlicht worden ist, so können doch die Forschungen über diesen Gegenstand noch keineswegs als geschlossen angesehen werden. Vielmehr ist das Ergebnis der bisherigen Arbeiten geeignet, das Interesse an diesem wichtigen Vorgang im Stoffwechsel womöglich noch zu erhöhen und zu weiterer Verfolgung des Gegenstandes anzuspornen. Indessen ist durch die bisherigen Versuche festgestellt worden und darf wohl als bewiesen gelten, dass auch im normalen Harn unter Umständen Traubenzucker nachgewiesen werden kann.

Lange Zeit waren die Ansichten der Forscher hierüber verschieden: von den einen behauptet (Cl. Bernard, Vogel u. a.), von den anderen geleugnet (Frerichs), war es Worm Müller(1)*), welcher durch seine gründlichen Untersuchungen über die alimentäre Glykosurie und seine diesbezüglichen Versuche an Menschen zuerst Klarheit schaffte. Die von ihm angestellten Versuche ergaben in Kürze folgendes Resultat: Traubenzucker, Milchzucker und Rohrzucker gingen,

*) Die eingeklammerten Zahlen hinter den Autoren entsprechen den Nummern der Litteraturangabe am Schlusse.

in grösseren Mengen aufgenommen, in den Harn über, so zwar, dass der, durch den Harn ausgeschiedene Zucker jedesmal der aufgenommenen Zuckerart entsprach. Die aufgenommene Laevulose dagegen ging nicht in den Harn über. Stärkehaltige Nahrung erzeugt keine nachweisbare Menge von Zucker im Harne gesunder Menschen. Traubenzucker konnte Worm Müller selbst dann im Harne nachweisen, wenn das Versuchsobject (ein gesunder Mensch), nur 50 bis 60 gr zu sich genommen hatte. Aehnliche, nur im Einzelnen hie und da abweichende Resultate erlangte Hofmeister[2] durch seine an Hunden angestellten Versuche. Er constatierte, dass alle Zuckerarten, also auch Laevulose im Uebermasse genossen zur Zuckerausscheidung im Harne Veranlassung gaben und dass besonders Milchzucker und Galaktose am leichtesten in den Harn übergingen. Befand sich das Tier im Hungerzustande, so wurde auch nach Stärkemehlnahrung reduzierender Zucker im Harne ausgeschieden. Das Verhältnis der aufgenommenen Zuckermenge zu der im Harne ausgeschiedenen ist bei den einzelnen Tieren ein verschiedenes. Auf ein Kilogramm Körpergewicht berechnet, schwankte bei den von Hofmeister benützten Tieren die Ausscheidung des Zuckers zwischen 1,9—2,5 gr pro Kilo; bei einem stellte sich die Zuckerausscheidung sogar erst nach Genuss von 5,8 gr Traubenzucker pro Kilo ein. Auf diesen wichtigen Umstand, dass die individuelle Disposition bei der alimentären Glykosurie eine erhebliche Rolle spiele, hat neuerdings Moritz[3] aufmerksam gemacht. Seine Beobachtungen stimmen mit denen Hofmeisters im Allgemeinen überein. Was die Dauer der Ausscheidung anbelangt, so schwankt dieselbe (nach Moritz) zwischen 3—6 Stunden nach der Aufnahme, nach Hofmeister ging sie in vielen Fällen nicht über vier Stunden nach der Fütterung hinaus.

Aus dem Gesagten ergiebt sich, dass, wenn auch im Allgemeinen die Angaben der genannten Autoren übereinstimmen, im Einzelnen sich doch wesentliche Verschiedenheiten bemerkbar machen. An der Hand dieser mir bekannten Forschungen unternahm ich es, ähnliche Versuche an einem etwas aussergewöhnlichen Versuchstiere vorzunehmen: an einem Affen.

Derselbe, ein Macaeus cynomolgus (Javaneraffe) männlichen Geschlechts, der Familie der Schmalnasen zugehörig, befand sich in einem Alter von 3 Jahren und einigen Monaten, seine Grösse betrug etwa 70 cm, sein Gewicht 3950 gr. Auf seine augenscheinliche Disposition zur alimentären Glykosurie wurde ich, da sich die Versuche mit dem Tiere ursprünglich in anderer Richtung bewegten, durch einen Zufall aufmerksam und zwar geschah dies am 6. XI. 93 gelegentlich eines Versuches mit Sulfonal, welches dem Tiere eingegeben worden war. In seinem etwas benommenen Zustande auf der Kante des Tisches sitzend, liess es Urin, welchen ich sofort in ein untergehaltenes Glasgefäss auffangen konnte, ohne dass sich, infolge seines augenblicklichen Zustandes, das Tier entfernte, was es andernfalls jedenfalls gethan haben würde.

Der aufgefangene Urin war von blassgelber Farbe, offenbar sehr verdünnt und wenig Farbstoff enthaltend. Seine Reaction war schwach sauer, das spec. Gewicht betrug 1005. Ich hatte späterhin oft genug Gelegenheit, die damals gemachten Beobachtungen zu wiederholen und jedesmal stimmten sie in der Hauptsache mit jener ersten überein. Das spec. Gewicht schwankte zwischen 1005 und 1007.

Nach der Feststellung der berichteten Thatsachen schritt ich zur Untersuchung des Harnes auf etwaige pathologische Bestandteile. Die Proben auf Eiweiss gaben negatives, die

Proben auf Zucker positives Resultat. Um ganz sicher zu gehen, stellte ich mehrere Proben auf Zucker an: Trommers und Böttchers Probe, letztere in der Modification von Alménn-Nylander. Jedesmal trat die, die Gegenwart des Zuckers beweisende Reduction ein. Leider war die Menge des erhaltenen Harns nicht hinreichend, auch die Gährungsprobe und die Bestimmung des Procentgehaltes an Zucker anzustellen.

Dass der Harn des Tieres nicht schon früher untersucht worden war, lässt sich leicht aus dem Umstande erklären, dass es mit grossen Schwierigkeiten verknüpft war, ihn in reinem Zustande zu erhalten. Zwar war in dem Käfig des Tieres eine concave Blechplatte angebracht, welche dazu bestimmt war, den ausgeschiedenen Harn aufzufangen, welcher alsdann durch eine in der Mitte der Platte angebrachte Oeffnung in ein darunterstehendes Gefäss abfliessen konnte. Allein es konnte nicht vermieden werden, dass der Harn mit dem oft zugleich mit ihm entleerten Kote in Berührung kam und dass von demselben, der immer eine weiche, breiartige Beschaffenheit hatte, kleine Partikelchen mit fortgeschwemmt wurden. Dazu kommt noch, dass bei der enormen Beweglichkeit des Tieres, dasselbe den ausgeschiedenen Harn mittels seiner Hände und seines etwa 80 cm langen, behaarten Schweifes bald selbst aufgewischt hatte und schliesslich ist noch zu erwähnen, dass der Affe sehr häufig den aus der Harnröhre austretenden Harn mit der untergehaltenen Hand aufzufangen und teilweise zu trinken pflegte — eine, für quantitative Untersuchungen gewiss missliche Angewohnheit. Es musste also erst ein Modus gefunden werden, wie man den gelassenen Urin in möglichst reinem Zustande und in möglichster Menge auffangen könne. Das Tier in ein untergehaltenes Gefäss urinieren zu lassen, war

unmöglich. Es wurde daher auf dem Tische, an dessen Fuss das Tier während der Versuche angekettet war, eine Glasplatte angebracht, welche die ganze Oberfläche des Tisches bedeckte. Um diese Glasplatte herum wurde eine 3 cm hohe eiserne Leiste befestigt, welche das Abfliessen des Urins auf die Erde verhindern sollte. Nun musste das Tier unausgesetzt beobachtet werden und, sobald es Harn gelassen hatte, von seinem Standpunkte vertrieben werden, um jede Berührung des Tieres mit dem Harne auszuschliessen. Dann wurde der Urin mittels einer Pipette aufgesogen und überdies noch filtriert. Es bedarf wohl keiner besonderen Erwähnung, dass die Glasplatte immer peinlich sauber gehalten und nach jeder Beschmutzung von seiten des Tieres wieder gereinigt wurde. Von dem Harn, welcher zugleich mit dem Kote entleert wurde und also mit diesem in Berührung gekommen war, wurde selbstverständlich zu den Untersuchungen nichts benützt. Auf diese Weise nun ist es allerdings gelungen, den zu den Versuchen zu benützenden Harn vollkommen rein zu erhalten, auf die Möglichkeit aber, die Gesammtmenge des Harns zu erlangen, musste nach wie vor verzichtet werden.

Nachdem nun das Vorhandensein von Zucker in dem Harne des Tieres constatiert war, galt es vor allen Dingen festzustellen, ob diese Glykosurie eine constante oder eine transitorische, durch die Nahrung bedingte war. Bisher hatte die Nahrung ausschliesslich aus zuckerhaltigen oder doch wenigstens stärkemehlhaltigen Substanzen bestanden; Fleischnahrung wurde von dem Tiere andauernd zurückgewiesen.

Um nun eine Entscheidung darüber treffen zu können, ob das Tier an constanter Glykosurie litte, oder ob das Auftreten des Zuckers im Harne lediglich von der Nahrung

herrühre, galt es zunächst eine regelmässige Fütterungszeit mit sich gleichbleibenden Zwischenräumen zwischen den einzelnen Mahlzeiten zu schaffen, wie sie bisher nicht eingehalten worden war. Sodann musste auch die Art der dem Tiere dargebotenen Nahrungsmittel in Betracht gezogen und dafür gesorgt werden, dass ihm während eines gewissen Zeitraumes nur eine bestimmte Gattung von Nahrungsmitteln vorgelegt würde.

Die dahingehenden Versuche begannen am 8. XII. 93. Von diesem Tage an erhielt der Affe bis zum 11. XII. 93 eine Nahrung, welche zum weitaus grössten Teile Kohlehydrate enthielt. Am 11. XII. 93 nahm ich dann die Untersuchung des an diesem Tage gelassenen Harns vor. Das Resultat derselben war eine deutliche Reduction sowohl nach Trommers als auch nach Boettchers Probe. Die angestellte Gährungsprobe mittels des Einhorn'schen Saccharimeters ergab etwas über $^1/_1$ % Zuckergehalt im Harne. Die zu gleicher Zeit und mit derselben Presshefe und normalem Menschenharne angestellte Probe sicherte vor Irrtum. Alle Gährungsproben, über die weiterhin berichtet wird, wurden in gleicher Weise und unter derselben Art der Sicherstellung vorgenommen.

Vom 11. XII. bis zum 14. XII. wurde die, der Hauptsache nach aus Kohlehydraten bestehende Nahrung fortgesetzt. Am 13. XII. wurden Untersuchungen mit Trommers und Boettchers Probe (diese letztere immer in der Alménschen Modification) vorgenommen und das Vorhandensein von Zucker im Harne constatiert. Am 14. XII. wurde das gleiche Resultat erzielt und die angestellte Gährungsprobe ergab auch hier wieder etwas über $^1/_4$ % Zucker.

Vom 15. XII. 93 bis zum 18. XII. erhielt das Tier eine Nahrung, welche zum weitaus grössten Teile aus Ei-

weiss bestand (hartgesottene Eier, Käse etc.). Am 17. XII. lieferte die Untersuchung des Harns mittels des Nylander'schen Reagens noch eine, allerdings schwache, Reduction. Am 18. XII. trat keine Reduction mehr ein, weder mit Boettchers noch mit Trommers Probe. Auch die Gährungsprobe hatte ein negatives Resultat. Die Eiweissnahrung wurde nunmehr bis zum 21. XII. fortgesetzt. Die Ergebnisse der während dieser Tage und am 21. XII. angestellten Untersuchungen waren gleichfalls negativ.

Am 22. XII. und am 23. XII. liess ich das Tier hungern. Die am 23. XII. vorgenommene Untersuchung des Harns lieferte gleichfalls negatives Resultat. Am 24. XII. Mittags wurde dann wieder mit der Darreichung der gewöhnlichen, vorwiegend aus Kohlehydraten bestehenden Nahrung begonnen und am 26. XII. lieferte der mit Nylanders Reagens versetzte und gekochte Harn wieder deutliche Reduction, doch konnte ich leider nicht genug Harn erhalten, um gleichzeitig eine Gährungsprobe anstellen zu können. Die folgenden Tage also, vom 27. XII. bis zum 29. XII. befand sich das Tier im Hungerzustande; am letzten dieser Tage liess sich kein Zucker mehr im Harne nachweisen.

Vom 2. I. 94 an wurden Versuche mit gemischter Nahrung angestellt, welche zwar vorwiegend Kohlehydrate enthalten, aber auch einen höheren Eiweissgehalt haben sollte. Nachdem das Tier mit der so beschaffenen Nahrung acht Tage lang gefüttert worden war, nahm ich am 9. I. die erstmalige Untersuchung seines Harns vor. Boettchers Probe hatte positives Resultat, die angestellte Gährungsprobe erwies einen Gehalt von $^1/_4$ % Zucker. Am folgenden Tage, dem 10. I. liess ich das Tier wieder hungern. Der an diesem Tage gelassene Harn zeigte noch deutliche Reduction und enthielt nicht ganz $^1/_4$ %, der Schätzung nach etwa $^1/_6$ %

Zucker. Der Hungerzustand wurde noch die beiden folgenden Tage hindurch fortgesetzt. Am 11. I. war noch schwache Reduction zu erkennen (nach Boettcher), am 12. I. aber ergaben sämmtliche angestellten Proben, auch die Gährungsprobe, negatives Resultat.

Durch die im folgenden zusammengestellte Tabelle habe ich versucht, eine übersichtlichere Darstellung der bisher angestellten Versuche zu geben.

Tabelle I.

Datum	Art der Nahrung	Ergebnis der Harnuntersuchung
8. XII.	Ausschliesslich Kohlehydrate	
9. XII.		
10. XII.		
11. XII.		Trommers und Boettchers Probe positiv; Gährungsprobe über $^1/_4$ % Zucker.
12. XII.	Ausschliesslich Kohlehydrate	
13. XII.		Trommers und Boettchers Probe positiv.
14. XII.		Trommers und Boettchers Probe positiv; Gährungsprobe über $^1/_4$ % Zucker.
15. XII.	Ausschliesslich Eiweissnahrung	
16. XII.		
17. XII.		Schwache Reduction. (Boettcher).
18. XII.		Sämtliche angestellten Proben haben negatives Resultat.
19. XII.	Ausschliesslich Eiweissnahrung	
20. XII.		
21. XII.		wie oben.
22. XII.	Hungerzustand	
23. XII.		wie oben.
24. XII.	Ausschliesslich Kohlehydrate	
25. XII.		
26. XII.		Boettchers Probe liefert deutliche Reduktion.
27. XII.	Hungerzustand	
28. XII.		
29. XII.		Sämtliche angestellten Proben liefern negatives Resultat.

Datum	Art der Nahrung	Ergebnis der Harnuntersuchung
2. I.	Gemischte Nahrung (vorwiegend Kohlehydrate)	
3. I.		
4. I.		
5. I.		
6. I.		
7. I.		
8. I.		
9. I.		Nach Boettchers Probe deutliche Reduktion; Gährungsprobe $^1/_4$ % Zucker. Trommers Probe wurde nicht angestellt.
10. I.	Hungerzustand	Deutliche Reduktion; Gährungsprobe etwa $^1/_6$ % Zucker.
11. I.		Schwache Reduktion (Boettcher).
12. I.		Sämtliche angestellten Proben haben negatives Resultat.

Aus diesen Versuchen ergiebt sich also mit Gewissheit, dass bei einer Nahrung, welche reichlich aus Kohlehydraten besteht, das Tier mehr Zucker resorbiert, als es zu assimilieren vermag, und dass der Ueberschuss an Zucker durch den Harn ausgeschieden wird. Bei reicher Eiweissnahrung und im Hungerzustande schwindet diese Glykosurie wieder, aber nicht sofort, sondern erst nach ungefähr drei Tagen. Es dauert also die Ausscheidung des Zuckers noch etwas über die Aufnahme der zuckerhaltigen Nahrung hinaus. Dieses Phänomen, welches mit meinen später angestellten Versuchen über die Dauer der Zuckerausscheidung nach Aufnahme reiner Zuckerlösung nicht übereinstimmt, lässt sich leicht aus dem Umstande erklären, dass die dargereichte Nahrung zum grössten Teile eine feste war, und dass das Tier nicht gleich das verabreichte Futter verzehrte,

sondern stets eine gewisse Menge in seinen Backentaschen aufspeicherte, wo es dieselbe noch längere Zeit aufbewahrte, selbst wenn ihm zwischendurch weitere Nahrung gegeben wurde. Als ein Beispiel dazu möge die Beobachtung dienen, die ich machte, und die darin bestand, dass das Tier ein Stück einer Zuckerfeige, die ich ihm vor ca. 30 Stunden verabreicht hatte, aus einer Backentasche zu tage förderte und zerkaute. Ohne Zweifel hat das Tier es mit andern Nahrungsmitteln ebenso gemacht und dadurch verhindert, dass die Eiweissnahrung in den ersten Tagen eine reine und ferner, dass der Hungerzustand in den ersten Tagen ein absoluter war. Wenn aber der Vorrat aufgezehrt war, und das war sicher nach 48 Stunden der Fall, so trat die anders beschaffene Nahrung oder der Hungerzustand in seine Rechte: die Glykosurie hörte auf, weil dem Körper keine Kohlehydrate mehr zugeführt wurden. Auf diese Weise erklärt es sich auch, dass die Reductionen nach Entzug der Kohlehydrate so bedeutend schwächer waren, denn, da durch den Vorrat, der in den Backentaschen aufgespeichert war, dem Darme nur in grösseren Zwischenräumen eine bedeutend geringere Menge an zuckerhaltiger Nahrung zugeleitet wurde, als an den Tagen der Fütterung mit Kohlehydraten, so konnte naturgemäss relativ mehr Zucker assimiliert und daher weniger ausgeschieden werden.

Der Procentgehalt des Harnes an Zucker blieb sich immer gleich, was ja auch infolge der täglich sich gleichbleibenden Nahrungsmenge und der höchstwahrscheinlich ebenfalls so ziemlich sich gleichbleibenden Aufspeicherungsmenge ganz natürlich ist. Nur, als bei gemischter Nahrung die Menge der Kohlehydrate etwas reduziert wurde, ergab sich auch ein etwas geringerer Procentgehalt des Harnes an Zucker. Zu bemerken ist noch, dass es sich bei dem, in

dem Harne des Tieres auftretenden Zucker um Dextrose handelte, wie die Untersuchung mit dem Polarimeter ergab. Nach Fütterung mit einer grösseren Menge Kohlehydrate wurde bei $^1/_2$% die Ebene des polarisierten Lichts nach rechts gedreht.

Nachdem nunmehr erwiesen war, dass es sich nicht um eine constante Glykosurie, sondern um eine alimentäre handle, die allerdings in Anbetracht der gewöhnlichen Nahrung eine beständige war, konnte dazu geschritten werden, das Verhalten des Tieres den einzelnen Zuckerarten gegenüber zu prüfen. Leider konnten diese Versuche nicht zu Ende geführt werden, da ein unglücklicher Zufall das Ende des Tieres noch vor Abschluss der diesbezüglichen Arbeiten herbeiführte. Indessen war es mir immerhin möglich, einige nennenswerte Resultate bezüglich seines Verhaltens gegenüber dem Traubenzucker zu erzielen.

Meine Absicht war, festzustellen, wieviel Gramm Traubenzucker pro Kilo Körpergewicht dem Tiere zugeführt werden mussten, um eine Ausscheidung durch den Harn herbeizuführen und ferner, die Dauer der Ausscheidung zu constatieren. Um dabei eine Aufspeicherung in den Backentaschen zu vermeiden, reichte ich dem Affen den Zucker in Lösung dar, da flüssige Stoffe nicht aufgespeichert wurden. Nachdem durch einen dreitägigen Hungerzustand ein nachweislich vollkommen zuckerfreier Urin erlangt worden war, erhielt das Tier am 10. II. 94 um 8 50 h. a. m. eine Lösung von 11,85 gr Traubenzucker, das sind, da das Gewicht des Tieres 3950 gr betrug, 3,0 gr auf ein Kilo Affe. Um 11 05 h. a. m. fand die erste Harnlassung statt. Der gelassene Harn zeigte deutliche Reduction. Um 11 30 h. a. m. wurde zum zweiten Male Harn entleert und wieder war deutliche Reduction nachweisbar. Den ersten und zweiten Harn ver-

mischt benützte ich zur Anstellung der Gährungsprobe. Dieselbe ergab $^3/_4$ % Zucker. Um 12 05 h. p. m. erhielt das Tier Wasser zu trinken und darauf trat um 12 45 h. p. m. die dritte und für viele Stunden letzte Harnlassung ein. Der Harn reduzierte zwar noch, aber nur sehr schwach. Der nächste Harn, der erst nach beinahe vier Stunden entleert wurde, war zuckerfrei.

Tabelle II.

10. II. 94. Hungerzustand. Harn zuckerfrei.

8. 50 h. a. m. Darreichung von 11,85 gr Traubenzucker in Lösung (3,0 gr pro Kilo).

Stunde	Harnlassung	Untersuchung mit Boettchers Probe	Ergebnis der Gährungsprobe
11.05 h. a. m.	I. Harn	Deutliche Reduktion	$^3/_4$ % Zucker.
11.30 h. a. m.	II. Harn	Deutliche Reduktion	
12.45 h. p. m.	III. Harn	Schwache Reduktion	
4.30 h. p. m.	IV. Harn	Keine Reduktion	

Die Zuckerausscheidung hatte also 2 Stunden 20 Min. nach der Aufnahme begonnen und war ungefähr 4 Stunden danach beendet.

Der zweite Versuch wurde am 14. II. 94 begonnen. Vorher hatte das Tier gehungert und der Harn war zuckerfrei. Es erhielt an diesem Tage um 8 45 h. a. m. eine Lösung von 5,925 gr Traubenzucker, also 1,5 gr pro Kilo. Der erste Harn wurde um 9 55 h. a. m. gelassen und zeigte deutliche Reduction. Der zweite Harn, um 11 15 h. a. m. gelassen und gleichfalls reduzierend, wurde mit dem ersten zusammen zur Gährungsprobe benützt. Es ergab sich danach ein Zuckergehalt von $^1/_4$ % im Harne. Von 12 05 h. p. m. an wurde

in kürzeren Zwischenräumen, nämlich um 12 05 h. p. m., um 12 32 h. p. m. und um 12 50 h. p. m., Harn entleert. Die beiden erstgelassenen Proben ergaben noch schwache Reduction die letztgelassene dagegen zeigte keine Reduction mehr, war also bereits zuckerfrei.

Tabelle III.

14. II. 93. Hungerzustand. Harn zuckerfrei. Darreichung von 5,925 gr Traubenzucker in Lösung. (1,5 gr pro Kilo.)

Stunde	Harnlassung	Ergebnis der Boettcher'schen Probe	Ergebnis der Gährungsprobe
9.55 h. a. m.	I. Harn	Deutliche Reduktion	} 1/4 % Zucker.
11.15 h. a. m.	II. Harn	Deutliche Reduktion	
12.05 h. p. m.	III. Harn	Schwache Reduktion	
12.32 h. p. m.	IV. Harn	Schwache Reduktion	
12.50 h. p. m.	V. Harn	Keine Reduktion.	

Nach der dritten Harnentleerung hatte das Tier Wasser getrunken. Das Resultat war also hier bis auf den geringen Procentgehalt an Zucker so ziemlich das gleiche, wie bei dem ersten Versuche. Die Ausscheidung des Zuckers war schon nach einer Stunde, also früher als das erste Mal, eingetreten, hatte aber die gleiche Dauer: 4 Stunden.

Der dritte Versuch wurde gemacht am 17. II. 94. Auch hier hatte das Tier vorher gehungert und war der Harn zuckerfrei. Es erhielt um 8 45 h. a. m. 3,95 gr Traubenzucker in Lösung, also 1,0 gr pro Kilo. Um 10 10 h. a. m. wurde der erste Harn entleert; derselbe zeigte nur schwache Reduction. Ebenso der demnächst, nämlich um 10 35 h. a. m. und um 10 50 h. gelassene Harn. Aus diesen beiden Harn-

proben setzte ich die Gährungsprobe an. Sie ergab eine grosse Luftblase an der Spitze des Röhrchens. Schätzungsweise betrug der Zuckergehalt etwa 0,1 %. Der nächstgelassene Harn, um 11 20 h. a. m. zeigte keine Reduction mehr.

Tabelle IV.

17. II. 94. Hungerzustand. Harn zuckerfrei.

8 45 h. a. m. Darreichung von 3,95 gr Traubenzucker in Lösung. (1,0 gr pro Kilo.)

Stunde	Harnlassung	Ergebnis der Böttcher'schen Probe	Ergebnis der Gährungsprobe
10.10 h. a. m.	I. Harn	Schwache Reduktion	
10.35 h. a. m.	II. Harn	Desgl.	Etwa 0,1 % Zucker.
10.50 h. a. m.	III. Harn	Desgl.	
11.20 h. a. m.	IV. Harn	Keine Reduktion.	

Diesmal zeigte also schon der erste Harn eine sehr geringe Reduction und diese wurde auch in der folgenden Stunde nicht deutlicher. Die Zuckerausscheidung dauerte nicht annähernd so lange, wie bei den ersten beiden Versuchen, sondern nur wenig mehr als zwei Stunden.

Das Gesammtergebnis der Versuche war also, dass im Vergleiche zu andern gleichartigen Versuchen an Menschen und Tieren beim Affen schon bei einer relativ geringen Menge von Traubenzuckerzufuhr die Ausscheidung des Zuckers im Harne eintrat. Leider konnte, infolge des vorzeitigen Endes des Tieres auch dieser Versuch nicht ganz zu Ende geführt werden, aber es ist wohl anzunehmen, dass die Grenze der Ausscheidung nicht weit von der Zufuhr von

1,0 gr pro Kilo Körpergewicht entfernt sei. Es wäre nun jedenfalls zu weit gegangen, wollte man von den Erfahrungen bei einem einzelnen Affen auf die Allgemeinheit schliessen, aber es lässt sich wohl annehmen, dass der Organismus der Affen im Grossen und Ganzen eine geringere Toleranz gegen den Traubenzucker besitzt, als dies bei anderen Tieren und auch beim Menschen der Fall ist. Denn die Hofmeister'schen Versuche bekunden, dass bei Hunden, wenigstens bei den von ihm benützten, eine Zuckerausscheidung erst nach Zufuhr von 1,9 gr Traubenzucker pro Kilo eintrat (im Minimum!) Was nun die Assimilationsgrenze des Traubenzuckers beim Menschen anbelangt, so hat Herr Professor Moritz darauf aufmerksam gemacht, dass eine solche für den Menschen aufzustellen, wenig Aussicht auf Erfolg habe. Er hat darauf hingewiesen, dass die individuelle Disposition dabei eine grosse Rolle spiele, indem er bei einem Individuum deutliche Reduction schon bei Zuckerzufuhr von 3,5 gr pro Kilo Körpergewicht nachweisen könnte, während bei einem andern bei Zufuhr von 6,0 gr Traubenzucker pro Kilo noch keine Spur von Traubenzucker im Harne nachweisbar war. Ob nun der von mir zu den Versuchen benützte Affe individuell in höherem oder geringerem Masse disponiert war, lässt sich natürlich nicht bestimmen, da Vergleichsobjecte nicht vorhanden waren und auch aus der Litteratur mir keine bekannt sind. Immerhin ist es bemerkenswert, dass bei ihm die Assimilationsgrenze so merklich tiefer stand, als beim Menschen und beim Hunde. Denn von den Hunden, welche Hofmeister zu seinen Versuchen benützte, hatten fast alle ein bedeutend geringeres Körpergewicht, als der Affe, und doch hatten sie durchweg eine höhere Assimilationsgrenze, als dieser!

Um ganz sicher zu gehen, dass der im Harn des Affen

nachgewiesene Zucker in der That Traubenzucker sei, stellte ich mehrmals die Fischer'sche Phenylhydrazinprobe in der von v. Jaksch-Hirschl[4]) für die Harnuntersuchung empfohlenen Modification an. Jedesmal gelang es mir, die charakteristischen in Garben angeordneten, nadelförmigen Krystalle des Phenylglukosazons herzustellen. Auch der vorgeschriebene Schmelzpunkt von 204° wurde, wenn auch nur annähernd, erreicht. (198°, wahrscheinlich infolge geringer Verunreinigung durch Mutterlauge).

Nachdem von allen Forschern übereinstimmend gefunden worden war, dass von sämmtlichen Zuckerarten der Traubenzucker am schwersten, der Milchzucker dagegen am leichtesten in den Harn übergehen, wäre es noch von Interesse gewesen, ein Gleiches am Affen zu constatieren. Bei seiner wahrscheinlich ziemlich grossen individuellen Disposition lässt sich annehmen, dass auch Milchzucker in entsprechend kleineren Dosen, als bei Menschen und Hunden, schon zur Ausscheidung im Harne Veranlassung gegeben hätte. Ich hatte dahinzielende Versuche auch anzustellen beabsichtigt, wurde daran aber durch den plötzlichen Tod des Tieres verhindert.

Am 17. II. 94 hatte ich dem Tiere nach Beendigung des an diesem Tage angestellten Versuches, ungefähr um 12.00 h. M. eine Lösung von 23,7 gr Traubenzucker gegeben, also 6,0 gr pro Kilo Körpergewicht, weil ich zu einer abermaligen Phenylhydrazinprobe einen Harn mit reichlicherem Zuckergehalt zu erhalten wünschte. Gegen 3 Uhr machte sich eine auffallende Mattigkeit in den Bewegungen des Tieres geltend; bei einem Versuche, am Gitter des Käfigs herabzuklettern, verlor es den Halt und stürzte herab. Dann lag es eine Zeit lang zusammengekauert am Bauche, der sich allmählich aufzublähen begann.

Das Tier wurde nun aus dem Käfige herausgenommen, wobei eine weiche Stuhlentleerung erfolgte; es traten dann Würgbewegungen auf und um 5.00 h. p. M. stellte sich auch geringes Erbrechen ein. Die Auftreibung des Leibes nahm beständig zu, die Respiration wurde oberflächlich, verlangsamt und unregelmässig. Da das Erbrochene einen deutlich wahrnehmbaren Hefegeruch besass, so lag die Vermutung nahe, dass das Tier zufällig die Hefe, welche zum Gährungsversuche im Zimmer vorhanden war, erlangt und gefressen habe, und dass sich infolge dessen durch die Verbindung der Hefe mit dem am Mittag dem Tiere verabreichten Zucker im Darm eine starke Kohlensäuregährung entwickelt habe, welche den Anlass zur Auftreibung des Abdomens gab. Da auch die Herzaction bedeutend gesunken war, erhielt das Tier subcutane Injectionen von Campher und Aether. Allein schon eine Viertelstunde später, um 5.45 h. p. M. trat der exitus letalis ein, ohne dass nochmal Erbrechen eingetreten wäre.

Am nächsten Tage wurde von Herrn Dr. Brandl und mir die Section vorgenommen; dieselbe ergab folgenden Befund:

„Abdomen sehr stark aufgetrieben, Fettpolster gering. Beim Öffnen der Bauchhöhle dringen die Eingeweide sofort hervor. In der Bauchhöhle selbst finden sich etwa 22 ccm trüber, leicht sanguinolenter, sauer reagierender Flüssigkeit. Gedärme und Magen stark aufgetrieben; Blase leer, contrahiert. Der Magen reicht links drei, rechts zwei Finger breit unter dem Rippenbogen hervor und bedeckt die Leber vollständig; beim Einschneiden entweichen Gase, und er sinkt zusammen. Magen sowohl, wie Ileum, Coecum und das Colon erweisen sich als angefüllt mit einer breiartigen Masse. Duodenum und Jejunum sind leer, nur, wie auch die übrigen

Darmabschnitte, durch Gase prall gespannt. Rechte Lunge zurückgedrängt; Mittellappen, Unterlappen und die Spitze des Oberlappens dunkelblau gefärbt. Trachea ist angefüllt mit breiigen Massen, welche bis tief in die kleinsten Bronchien herabreichen. Vorzugsweise betroffen ist die rechte Lunge, die linke nicht so sehr, doch finden sich Spuren der erwähnten Massen auch hier. Die Untersuchung der übrigen Organe ergiebt, ausser einer geringen Anämie der Nieren, nichts Abnormes. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Darminhaltes und der ihm gleichen Massen, welche in der Trachea und den Bronchien gefunden wurden, zeigen sich eine Unmasse von Hefezellen."

Durch die Section wurde also die oben ausgesprochene Vermutung bestätigt. Auf eine unaufgeklärte und höchstens durch Vermutung zu erklärende Art und Weise war das Tier in den Besitz der Hefe gelangt, hatte dieselbe gefressen und dadurch eine enorme Kohlensäuregährung in seinem Darme hervorgerufen, wodurch dieser so stark ausgedehnt wurde. Die nächste Folge davon war eine mechanische Behinderung der Respiration durch starke Compression des Zwerchfells. Indem dadurch die Lungen in ihren normalen Leistungen beeinträchtigt wurden, trat die oben erwähnte oberflächliche Respiration ein. Zugleich wurde der Gasaustausch in den Lungen dadurch gestört, es trat Sauerstoffmangel und Kohlensäureüberschuss im Blute ein, und dieser letztere rief seinerseits wieder Dyspnoe durch Reizung des Atemcentralorgans hervor. Ob auch aus dem Darmkanal, infolge der Anhäufung von Kohlensäure daselbst, mehr Kohlensäure ins Blut überging und dessen Kohlensäuregehalt auch dadurch vermehrt wurde, will ich dahingestellt sein lassen. Der Eintritt des Todes wurde jedenfalls beschleunigt durch die Aspiration der erbrochenen Massen.

II. Pharmakologischer Teil.

Wie schon erwähnt, war es nicht von Anfang an bezweckt, Versuche über alimentäre Glykosurie mit dem Affen anzustellen, vielmehr ging die ursprüngliche Absicht dahin, das Verhalten des Tieres gegenüber einzelnen Arzneimitteln zu beobachten und festzustellen, ob und inwieweit es darin von anderen Tieren abweiche und mehr dem Menschen ähnele. Zu diesem Behufe mussten natürlich solche Mittel gewählt werden, welche erfahrungsgemäss wenn auch keine verschiedenartige Wirkung bei Mensch und Tier, so doch dieselbe Wirkung bei verschiedenen Dosen hervorzurufen im Stande waren und dazu erschienen die Narcotica als die geeignetsten.

Es wird zum besseren Verständnis des folgenden dienen, wenn ich zuvor noch auf einzelne Eigenschaften des Versuchstieres eingehe, die es mir ermöglichten, nicht blos die objectiv wahrnehmbaren, durch die Arzneimittel herbeigeführten Aenderungen im Verhalten, sondern auch den jeweiligen Gemütszustand zu erkennen.

Das Tier war von einer enormen Beweglichkeit und in allen seinen Bewegungen sehr behende. Ein Stillsitzen zählte in normalem Zustande zu den Seltenheiten und dauerte, wenn es wirklich einmal eintrat, allerhöchstens eine

halbe Minute. Während des Schlafes befand sich das Tier in hockender Stellung, den Kopf nach vorne gesunken. Von grossem Interesse waren seine Aeusserungen, welche den jeweiligen Gemütszustand dokumentierten. Ich hatte während dreier Jahre, die das Tier in unserm Hause zugebracht hatte, genügend Gelegenheit, diese einzelnen Aeusserungen zu studieren und dabei die Beobachtung gemacht, dass es für körperlichen Schmerz, für Freude, für Wohlbefinden und Unbehaglichkeit, ferner für Zorn und für Angst jeweils die verschiedenartigsten, von einander deutlich zu unterscheidenden Laute von sich gab. Gewöhnlich war die Gemütsstimmung eine heitere, doch konnte das Tier auch durch plötzliche Zorn- oder Angstanfälle aggressiv und unter Umständen sogar gefährlich werden.

Die Herzaction war grossen Schwankungen unterworfen und es ist nicht möglich, ein Mittel anzunehmen, da, wie schon erwähnt, das Tier sich fast beständig bewegte, und je nach der Art und der Häufigkeit der Bewegungen die Thätigkeit des Herzens mehr oder weniger verstärkt war. Das Gleiche gilt natürlich von der Respiration, doch waren hierbei die Schwankuugen nicht so gross und bewegten sich zwischen 28 und 36 Atemzügen in der Minute.

A. Narcotica der Fettreihe.

1. Chloralhydrat.

1. Versuch.

6. X. 93. 2.50 h. p. m. Darreichung von 0,3 gr Chloralhydrat in 10%iger Lösung mit 3,0 gr Sir. rub. id.

Respiration: 28.

Herzaction: 104.

	Herz-action	Respi-ration
3.05 h. Häufiges Gähnen. Zeichen von Mattigkeit. Das Tier legt sich häufig hin und bleibt mehr als sonst ruhig sitzen, es gibt Zeichen von Behaglichkeit von sich.		
3.25 h. Da sich weitere Wirkungen nicht bemerkbar machen, werden ihm weitere 0,3 gr Chloralhydrat in 10 % Lösung mit 3,0 Sir. cort. aurant. dargereicht (per os)	120	36
3.40 h. Die Häufigkeit des Gähnens nimmt zu, die Bewegungen werden seltner. Das Tier sitzt jetzt oft ruhig und gibt fortwährend Zeichen der Behaglichkeit von sich.	116	32
3,55 h. Das Tier hat die Augen geschlossen, öffnet sie aber sofort bei dem geringsten Geräusche. In den seltener gewordenen Bewegungen macht sich eine gewisse Schwerfälligkeit bemerkbar; der Gang ist unsicher, taumelnd; beim Springen verfehlt das Tier sein Ziel etc.	116	32
4.10 h. Das Tier zeigt vermehrte Schlafsucht, lässt sich in hockender (Schlaf-) Stellung nieder, lässt den Kopf nach vorne hängen und verbleibt etwa eine Minute in dieser Stellung.	116	32
4.40 h. Das Tier bewegt sich wieder häufiger, die Sicherheit der Bewegungen kehrt, wenn auch nur langsam, zurück. Vorgelegte Nahrung wird mit Begierde gefressen.	112	32
5.15 h. Das Verhalten ist mit Ausnahme einer geringen Unsicherheit der Bewegungen wieder normal. Vorgelegte Nahrung wird gefressen.	112	32

Eine Wirkung des Chloralhydrats war also bei 0,6 gr schon vorhanden, doch war sie nicht bedeutend. Auffallend erscheint die rasche Erhöhung der Herzaction zu Beginn des Versuches. Doch hängt dieselbe wohl nicht mit der Verabreichung dieses Mittels zusammen, sondern ist wohl eher aus dem Umstande zu erklären, dass vor dem Versuche das Tier im Käfige war, sich also nicht so viel bewegen konnte. Einmal aus dem Käfige heraus, nahm die Zahl der Bewegungen bedeutend zu und damit auch die Herzthätigkeit. Schlafsucht war vorhanden, aber der Schlaf trat nicht ein; ferner äusserte sich die Wirkung in der starken, nur ganz allmählich wieder sich bessernden Unsicherheit der Bewegungen und in der Verminderung der Frequenz derselben. Was endlich die Dauer der Wirkung anbelangt, so erstreckte sich dieselbe auf einen Zeitraum von ca. 2½ Stunden.

2. Versuch.

9. X. 93. 3.26 h. p. m. Darreichung von 1,0 gr Chloralhydrat in 10%iger Lösung per os.

Herzaction: 120.
Respiration: 36.

	Herzaction	Respiration
3.30 h. Das Tier läuft beständig auf und ab, der Gang ist etwas unsicher; die Töne verraten Wohlbehagen.	124	36
3.36 h. Das Tier legt sich auf den Tisch nieder und schliesst die Augen, aber ohne zu schlafen, da es sie bei dem geringsten Geräusche wieder öffnet.	120	32
3.46 h. Das Tier verweilt fortwährend in liegender oder hockender Stellung, schliesst die Augen öfters, ohne einzuschlafen. Bei einer Bewegung fällt das sonst so sichere und behutsame Tier vom Tische.	116	28
3.53 h. Beim Eintritt einer dem Tiere sympathischen Person erwacht es plötzlich aus seiner Lethargie und zeigt seine Freude in Tönen und lebhaften Bewegungen (Tanzen). Von da an bleibt es wieder munter, behält aber die Unsicherheit seiner Bewegungen bei.	124	36
4.25 h. Darreichung von weiteren 0,7 gr Chloralhydrat in 10%iger Lösung per os.	124	36
4.35 h. Zunehmende Unsicherheit der Bewegungen und Abnahme der Frequenz derselben.	120	32
4.40 h. Das Tier verharrt schon seit 5 Minuten in derselben hockenden Stellung, den Kopf auf die Brust gesenkt, ohne sich zu rühren. Die Augen sind geschlossen, öffnen sich aber von Zeit zu Zeit.	116	28
4.43 h. Das Tier ist eingeschlafen, wacht aber bei Geräusch sofort auf, geht einige Male langsam auf und ab, um sich dann wieder in seine vorige Stellung zu begeben, in welcher es ohne sich zu rühren verharrt, doch immer mit halbgeöffneten Augen.	116	24
4.50 h. Das Tier vermag sich nur noch mit Mühe in seiner hockenden Stellung zu erhalten, da es leicht umfällt und sich dann mit einer gewissen Schwerfälligkeit wieder aufrichtet. Die Aeusserungen seiner Gemütsstimmung werden selten, sind aber dann jedesmal Aeusserungen des Behagens.	116	24
4.55 h. Das Tier bleibt unausgesetzt in der gleichen Stellung, ohne sich zu rühren, aber auch ohne zu schlafen.	116	26
5.15 h. Das Tier ist abermals eingeschlafen.	—	26
5.20 h. Das Tier schläft seit 5 Minuten. Auf das gleiche Geräusch, welches es vorhin weckte, (Oeffnen einer Thüre), wacht es wieder auf.	112	24
5.25 h. Angebotene Nahrung wird angenommen und sofort verzehrt, ohne dass die Stellung geändert wird.	112	24

	Herz-action	Respiration
5.35 h. Das Tier beginnt, sich zu bewegen. Bei dem Versuche, seine Lage zu ändern, wäre es vom Tische gefallen, auf dem es bisher sass, wenn es nicht rechtzeitig gehalten worden wäre. Die Bewegungen ähneln denen eines Schlaftrunkenen oder Halbberauschten.	120	26
5.45 h. Das Tier klettert vorsichtig vom Tische herunter und läuft einige Male hin und her, um sich dann wieder eine Zeitlang ruhig niederzusetzen.	120	28
5.48 h. Die Gefühlsäusserungen werden häufiger und deuten immer auf Wohlbehagen.	124	25
5.53 h. Das Tier ist wieder munter und sucht die ihm vorgestreute Nahrung selbst zusammen. Die Bewegungen sind nur noch wenig unsicher.	128	28

Diesmal war die Wirkung eine viel eklatantere, doch war auch diese Dosis von 1,7 gr noch nicht ausreichend gewesen, einen festen Schlaf herbeizuführen. Die Dauer der Wirkung war nicht länger, als beim ersten Male. Man konnte jedenfalls mit Recht annehmen, dass bei einer Dosis von 2,0 gr die volle Wirkung erzielt wurde. Diese Vermutung wurde auch durch den folgenden Versuch bestätigt.

3. Versuch.

13. X. 93. 3.55 h. p. m. Darreichung von 2,0 gr Chloralhydrat in Lösung per os.

Herzaction: 112.
Respiration: 32.

	Herz-action	Respiration
4.00 h. Das Tier sitzt ruhig an einem Fleck, lässt alles mit sich thun, ohne sich zu rühren, gibt von Zeit zu Zeit Zeichen der Behaglichkeit von sich.	112	32
4.20 h. Dargereichte Nahrung kaut es langsam mit geschlossenen Augen.	108	32
4.25 h. Das Tier sitzt ruhig, die Augen fallen ihm oft zu, doch öffnet es sie gleich wieder.	108	36
4.30 h. Eintritt des Schlafes.	—	28
4.35 h. Bis jetzt hat das Tier fest geschlafen; ein unerwartetes, sehr lautes Geräusch weckt es. Langsam erhebt es seinen Kopf, schaut schlaftrunken auf, um dann		

	Herz-action	Respi-ration
alsbald wieder in seine vorige Lage zurückzusinken, jetzt aber ohne zu schlafen.	104	28
4.45 h. Das Tier ist abermals eingeschlafen.	—	26
4.47 h. Das Tier schläft fest; selbt lautes Geräusch weckt es nicht auf.	—	24
4.55. Das Tier würgt und erbricht etwas, scheinbar ohne zu erwachen, denn es bewegt sich nicht und hält die Augen geschlossen. Das Erbrochene riecht nach Sir. cort. aurant., welcher der Chloralhydratlösung beigemengt war.	90	16
5.05 h. Durch gewaltsame Lageveränderung (Umstossen) wird das Tier geweckt. Es lässt aber alles mit sich geschehen und versinkt sofort wieder in Schlaf.	90	16
5.08 h. Das Tier wacht von selbst wieder auf, fällt um und ist unvermögend, sich von selbst wieder zu erheben.	96	20
5.13 h. Beim Versuche, vom Tische zu klettern, fällt das Tier herunter. Mühsam und unsicher erklettert es denselben wieder.	96	20
5.15 h. Allmähliche Rückkehr der früheren Munterkeit, doch sind die Bewegungen unbeholfen, täppisch, ähneln denen eines Betrunkenen.	100	20
5.19 h. Vorgehaltene Nahrung wird mit Begierde gefressen.	100	24
5.30 h. Die Bewegungen werden häufiger und behender, die Aeusserungen lassen auf Behaglichkeit schliessen.	108	26
5.45 h. Es ist immer noch etwas Schlafsucht vorhanden, was sich daraus schliessen lässt, dass das Tier öfters auf- und abläuft, um sich dann wieder eine Zeitlang mit geschlossenen Augen hinzusetzen, doch dauern solche Ruhepausen nicht länger als 2 Minuten.	116	28
6.15 h. In den Käfig zurückgebracht und allein gelassen, beginnt das Tier sofort zu schlafen.	—	—
14. X. 93. 8.30 h. a. m. Die alte Munterkeit, sowie die Sicherheit der Bewegungen ist vollkommen zurückgekehrt. Das Tier frisst mit gutem Appetit das ihm Dargereichte.	132	32

So war denn durch eine Dosis von 2,0 gr eine ausgiebige Wirkung erzielt worden. Allerdings hatte der feste Schlaf nicht lange gedauert, doch muss man dagegen bedenken, dass in normalem Zustande das Tier niemals zu schlafen pflegte, auch wenn es noch so müde war, so lange

irgend jemand in demselben Zimmer war. Infolge der Wirkung der verhältnismässig hohen Dosis von Chloralhydrat war es aber trotz meiner und vorübergehend auch anderer Personen Anwesenheit vom Schlafe übermannt worden. Dass die Schlaftrunkenheit noch nach dem Erwachen fortdauerte, geht schon daraus hervor, dass das Tier, sowie es alleingelassen worden war, in Schlaf verfiel, obgleich es noch hell war, denn am Tage schlief das Tier sonst nie. Bemerkenswert ist ferner die bedeutende Herabsetzung der Herzaction und der Respiration, die letztere sogar um die Hälfte der Atemzüge vor dem Versuche.

Wie verhalten sich nun andere Tiere und der Mensch gegenüber dem Chloralhydrat? Bei einem Hunde von 5 Kilo Körpergewicht wurde ein halbstündiger Schlaf durch eine Dosis von 0,26 gr Chloralhydrat pro Kilo erzeugt. Die entsprechende Dosis wäre beim Affen 1,027 gr gewesen. Thatsächlich war bei einer ähnlichen Dosis eine Wirkung, wenn auch kein fester Schlaf vorhanden gewesen. Vom Kaninchen kann man sagen, dass es durch eine Dosis von 0,7 gr Chloralhydrat pro Kilo Körpergewicht vollständig anaesthetisch gemacht wird, während die gleiche Dosis für den Menschen unbedingt letal wäre. Auf das Körpergewicht des Affen berechnet, hätte man ihm also eine Dosis von 2,765 gr verabreichen müssen, um eine vollständige Anaesthesierung des Tieres herbeizuführen. Wahrscheinlich hätte es auch ungefähr soviel bedurft, da bei einer Dosis von 2,0 gr nur Schlaf, aber durchaus noch keine Anaesthesierung bewirkt worden war. Man sieht also, dass eine Dosis, die für den Menschen entschieden tödlich geworden wäre, von dem Tiere verhältnismässig gut vertragen worden ist, dass also gegenüber dem Chloralhydrat der Affe sich analog dem Kaninchen und dem Hunde verhält.

2. Sulfonal.

1. Versuch.

20. X. 93. 3.30 h. p. m. Darreichung von 1,0 gr Sulfonal per os.

Herzaction: 120.
Respiration: 32.

	Herzaction	Respiration
3.50 h. Das Tier macht zwar etwas weniger Bewegungen als sonst, giebt aber nicht die geringsten Zeichen von Schlafsucht.	120	32
4.25 h. Nachdem das Tier bis jetzt keine weiteren Zeichen von Ermüdung gegeben hat, werden ihm weitere 0,5 gr Sulfonal per os verabreicht.	128	36
4.40 h. Das Tier bewegt sich zwar weniger als sonst, aber sicher und behend.	128	32
4.55 h. Ein Gefühl der körperlichen Schlaffheit scheint zwar vorhanden zu sein; Neigung zum Schlafe ist keine bemerkbar.	132	32
5.00 h. Das Tier sitzt in hockender Stellung und bewegt sich wenig. Die Augen bleiben geöffnet.	128	30
5.10 h. Eine weitere Wirkung des Sulfonals zeigt sich nicht.	132	32
21. X. 93.		
8.45 h. a. m. Eine gewisse Unsicherheit der Bewegungen scheint vorhanden zu sein.		
12.15 h. p. m. Das Verhalten des Tieres ist vollständig normal.		

Diese Dosis von 1,5 gr rief also kaum eine verzeichnenswerte Wirkung hervor; Motilitätsstörungen, welche nach Knoblauch[5] bei Kaninchen nach einer Dosis von 0,5—1,0 gr eintreten, waren bei dem Affen erst nach ca. 16 Stunden, und auch da nicht mit Sicherheit, nachweisbar. Ob auf die Schwankungen in der Herzaction und der Respiration das Sulfonal oder die grössere oder geringere Frequenz der Bewegungen von Einfluss war, liess sich mit Bestimmtheit nicht erkennen.

2. Versuch.

6. XI. 93. 9.35 h. a. m. Darreichung von 2,0 gr Sulfonal per os.

Herzaction: 104.
Respiration: 28.

	Herz-action	Respi-ration
9.50 h. Bis jetzt lässt das Tier keine Müdigkeit bemerken, ausser, dass es zuweilen gähnt. Seine Bewegungen sind sicher und behend.	116	32
9.57 h. Die Bewegungen fangen an unsicher zu werden, die Behändigkeit lässt nach. Von Schlafneigung ist indessen noch nichts zu bemerken.	116	36
10.10 h. Die Bewegungen werden zusehends unsicher, der Gang ist taumelnd, schwankend. Beim Springen verfehlt das Tier sein Ziel und fällt auf die Erde zurück. Das Klettern geschieht langsam und offenbar gehört Anstrengung dazu, sich am Kletterholze festzuhalten.	108	28
10.35 h. Die Unsicherheit der Bewegungen verhält sich immer auf gleicher Stufe. Von Schlafneigung ist nichts zu bemerken.	112	36
10.57 h. Die Unsicherheit der Bewegungen hat ein wenig zugenommen. Offenbar besteht auch geringe Neigung, sich überhaupt zu bewegen. Von Schlafsucht lässt das Tier noch immer nicht das geringste merken.	108	32
1.10 h. Das Tier bewegt sich wenig, die Art der Bewegungen ist die gleiche.	108	32
1.53 h. Das Tier erbricht. Die erbrochenen Massen riechen nach Sir. cort. aurant., in welchem das Sulfonal verabreicht wurde.	116	36
2.40 h. Im bisherigen Zustand keine Aenderung; das Tier verharrt meist in hockender Stellung, aber mit geöffneten Augen.	108	28
2.50 h. Das Tier erbricht abermals. Das Erbrochene reagiert sauer, riecht nach Sir. cort. aurant. und enthält Stücke von Zuckerfeigen, welche ebenfalls zur Darreichung des Sulfonals gedient hatten.	112	36
3.10 h. Das Tier erbricht zum dritten Male, jetzt aber grössere Massen, als vorhin; unter dem Erbrochenen finden sich diesmal auch zwei grössere Klumpen geronnener Milch; Reaktion sauer.	112	36
3.25 h. Das Tier beginnt auf- und abzulaufen. Der Gang hat immer noch denselben taumelnden Charakter.	112	36
3.45 h. Profuse Harnentleerung. Der Harn reagiert sauer, erweist sich als zuckerhaltig und eiweissfrei.*)	112	32
4.00 h. Der Zustand ist der gleiche, die Bewegungen werden häufiger, sind aber immer noch täppisch, unbeholfen.	112	36
6.50 h. Erbrechen (w. o.)	116	36

*) Dieser Umstand gab die Veranlassung zu den bereits beschriebenen Versuchen über alimentäre Glykosurie.

	Herz-action	Respi-ration
7.35 h. Allein gelassen hatte das Tier sich wahrscheinlich in der Dunkelheit dem Schlafe überlassen, da es noch an der gleichen Stelle sass, wie ich es vor einer halben Stunde verlassen. Indessen lässt sich dies nicht nachweisen, da es bei meinem Eintritt den Kopf hob und mich anblickte.	112	28
7.40 h. Vorgelegte Nahrung wird mit grosser Begierde gefressen.	112	28
7. XI. 93.		
12.15 h. p. m. Die frühere Behendigkeit ist noch nicht ganz zurückgekehrt. Erbrechen ist keines mehr eingetreten.		

Bezüglich der Motilitätsstörungen ist also nach der Dosis von 2,0 gr eine volle Wirkung erzielt worden, keineswegs aber bezüglich der Herbeiführung des Schlafes; es müsste denn die oben geschilderte halbe Stunde, während welcher das Tier vermutlich schlief, als eine Wirkung des Sulfonals zu verzeichnen sein. Dagegen lässt sich aber sagen, dass diese Zeit auch in normalem Zustande, sofern Dunkelheit eingetreten war, bereits zu den gewöhnlichen Schlafstunden des Affen zählte.

Die beständig auf- und abschwankende Herzaction und Respiration war offenbar nicht von Sulfonal beeinflusst worden, da jede Abnahme mit einer Verminderung, jede Zunahme mit einer Steigerung der Bewegungsfrequenz (Erbrechen u. dergl.) in Einklang zu bringen ist.

Gerne hätte ich nun noch weitere Versuche mit Sulfonal angestellt, doch es war unmöglich, dem Tier eine grössere Dosis beizubringen. Wenn man in Betracht zieht, was alles beigezogen werden musste, um ihm die Dose von 2,0 gr einzuflössen — Sir. cort. aurant., Milch und Zuckerfeigen! — so kann man sich einen Begriff von der Unzugänglichkeit des Tieres gegenüber dem Mittel machen. Selbst wenn das Sulfonal unter die Lieblingsspeisen des Tieres beigemengt und beigekocht wurde, so bemerkte es dies sofort, wenn es

daran roch. Es scheint demnach, als ob das, nach unsern Begriffen völlig geruchlose Sulfonal, einen dem Tiere bemerkbaren Geruch besitzt. Auf diese grosse Feinheit des Geruchs- sowie auch des Geschmacksvermögens des Affen werde ich weiter unten zurückkommen. Von einer Einführung des Sulfonals durch die Schlundsonde musste bei der schweren Löslichkeit des Mittels — 1 : 500 — aus naheliegenden Gründen abgesehen werden.

Vergleiche über das Verhalten des Menschen und der Tiere dem Sulfonal gegenüber anzustellen, ist ziemlich schwierig, da einerseits überhaupt nur sehr wenig Tierversuche mit Sulfonal angestellt worden sind, andrerseits bei der Veröffentlichung der mit Menschen angestellten Versuche das Körpergewicht nicht angegeben ist. Jedoch lässt sich sagen, dass die Tiere auch dem Sulfonal gegenüber viel toleranter sind, als die Menschen. So berichtet Kast[6] von einem Hunde von 10 kg Körpergewicht, der eine Dose von 2,0 gr, also 0,2 gr pro Kilo, ohne Schaden ertrug, während die gleiche Dosis beim Menschen jedenfalls schwere Vergiftungserscheinungen, unter Umständen sogar den Tod herbeigeführt haben würde. Bei Menschen von mittlerem Körpergewicht wirken nach Rabbas[7], Rosin[8] u. a. Dosen von 2,0—3,0 gr Sulfonal schlaferzeugend, das wären also ca. 0,03 gr pro Kilo Körpergewicht, das Körpergewicht zu 70 kg berechnet. Ueber die Wirkung des Sulfonals bei Kaninchen habe ich in der, mir zu Gebote stehenden Litteratur keine Angaben finden können.

Aus dem Gesagten ergiebt sich, dass der Affe, der zur Erzeugung des Schlafes jedenfalls eine höhere Dosis als 2,0 gr bedurfte, auch dem Sulfonal gegenüber sich analog den Tieren verhält.

3. Paraldehyd und Urethan.

Versuch.

16. I. 94. 9.20 h. a. m. Darreichung von ca. 2,1 gr Paraldehyd per os.

9.23 h. Das Tier wird von einer ganz ausserordentlichen Lustigkeit, springt, tanzt, schlägt Purzelbäume und giebt fortwährend Töne des höchsten Wohlbehagens von sich.

9.30 h. Die auffallende Lustigkeit hat etwas nachgelassen, das Tier bewegt sich viel; von Müdigkeit ist keine Spur zu bemerken.

9.35 h. Eine Abweichung vom normalen Verhalten lässt sich nicht constatieren.

12.00 h. Das Verhalten ist vollkommen normal.

Der vorstehende Versuch kann schon aus dem Grunde nicht für einen genauen gelten, weil man die dem Tiere beigebrachte Menge Paraldehyd nur schätzungsweise bestimmen konnte. Nachdem das Tier nämlich einen Teil getrunken hatte, wurde ihm der andere Teil, den es zurückwies, in den Mund gegossen und von diesem liess es etwas, wenn auch nicht alles, wieder auslaufen. Immerhin wurde das Aufregungsstadium herbeigeführt, wenn auch eine weitere Wirkung des Paraldehyds nicht erzielt werden konnte.

Ganz unmöglich aber war es, dem Tiere auch nur das geringste Quantum Urethan beizubringen. Man mochte es ihm geben in welcher Fassung man auch wollte — in die Nahrung vermischt, verkocht, in Pastillen- und Tablettenform, mit Zucker vermengt, — sobald der Affe den betreffenden Bissen oder das betreffende Präparat in den Mund bekam, holte er es wieder heraus, um es mit geradezu lächerlichen Gebärden des Abscheus weit von sich zu schleudern.

In der Lösung genügte ein blosses Hinriechen, um die Aufnahme des Getränkes, das noch dazu mit allen Syrupsarten stark vermischt wurde, zu verweigern. Ich hatte also hier wiederholt die Gelegenheit, den äusserst feinen Geruchs-

und Geschmackssinn, dessen ich bereits oben Erwähnung that, zu bemerken.

Die Absicht, das Paraldehyd sowohl, wie auch das Urethan, dessen Wirkung ja besonders von Interesse gewesen wäre, dem Tiere vermittels der Schlundsonde einzuflössen, wurde durch den dazwischen tretenden Tod des Affen zu nichte gemacht.

B. Morphin.

1. Versuch.

27. X. 93. 3.25 h. p. m. Subcutane Injektion von 0,01 gr Morphin hydrochlor. in 20 %iger Lösung.

Herzaction 132.
Respiration 32.

	Herz-action	Respiration
3.30 h. Das Tier sitzt ruhig in hockender Stellung und bewegt sich nur wenig.	132	32
3.32 h. Der Kopf ist nach vorne gesunken, die Augen halb geschlossen.	132	30
3.35 h. Die Augen sind geschlossen, das Tier verändert seine Stellung nicht, schläft aber auch nicht.	136	32
3.55 h. Bei Annäherung einer fremden Person entfernt sich das Tier von seinem Platze, um an anderer Stelle sich in die gleiche Lage niederzulassen. Dort bleibt es mit vorgesunkenem Kopfe ruhig sitzen und reibt sich bisweilen die Augen. Vorgehaltene Nahrung wird gefressen.	136	30
4.10 h. Das Tier zeigt sich ziemlich teilnahmslos. Angebotene Nahrung nimmt es zwar, frisst sie aber nicht, sondern bewahrt sie in seinen Backentaschen auf, obwohl es längere Zeit gehungert hat.	140	28
4.25 h. Das Tier zeigt vermehrte Salivation. Bei einem lauten Knall schrickt es nicht zusammen, sondern schaut nur träge auf. Die Pupillen erscheinen etwas verkleinert, reagieren aber prompt.	144	28
4.50 h. Das Tier verharrt immer in der gleichen Lage, zeigt sich äusserst apathisch und gibt auch keine Aeusserungen von sich.	140	28
5.20 h. Im Verhalten keine Aenderung, kein Schlaf.	136	28
5.30 h. Die Salivation hat aufgehört.		
5.35 h. Es wird dem Tiere an verschiedenen Stellen Nahrung hingelegt. Es verlässt seinen Platz, um sich dieselbe zusammenzusuchen. Dabei zeigt sich, dass seine Bewegungen langsam und bedächtig, aber ganz sicher sind.	136	28

Ausser einer gewissen körperlichen Schlaffheit und Mattigkeit sowie einer vorübergehenden geringen Steigerung der Herzaction war also mit dieser Dosis nichts bewirkt worden. Die Vermutung, dass die schlafwirkende Dose eine viel höhere sein müsse, wurde durch den Erfolg des nächsten Versuches nur bestätigt.

2. Versuch.

22. I. 94. 9.30 h. a. m. Subcutane Injection von 0,02 gr Morphin. hydrochloric. in 2 %iger Lösung.

Herzaction: 116.
Respiration: 36.

	Herz-action	Respi-ration
9.33 h. Die Bewegungen werden langsamer, sind aber ganz sicher.	116	36
9.40 h. Das Tier bewegt sich nur wenig, sitzt meist ruhig.	120	36
9.50 h. Die Bewegungen bleiben sich in Häufigkeit und Art gleich.	124	38
10.00 h. Vermehrte Harnentleerung: viermal seit der Injection in beträchtlichen Mengen.	126	36
10.20 h. Fünfte Harnlassung.	132	28
10.32 h. Sechste Harnlassung.	132	28
10.45 h. Siebente Harnlassung.	132	24
11.00 h. Im Verhalten keine Aenderung, keine Müdigkeit.	128	28
11.17 h. Innerhalb einer Minute achte und neunte profuse Harnlassung.	124	28
11.20 h. Zehnte Harnlassung.		
11.40 h. Elfte Harnlassung.	120	32
12.30 h. Es wurde kein Harn mehr entleert, das Verhalten ist normal. Von Müdigkeit oder Schlafsucht war die ganze Zeit über nichts zu merken.	116	32

Wenngleich bezüglich der Müdigkeit der Erfolg dieser Dosis von 0.02 gr Morphin nicht so augenscheinlich war, als bei dem ersten Versuche, so ist doch die Wirkung des Morphins diesmal als eine stärkere anzusehen. Das ergibt sich einmal aus der stark vermehrten Herzaction und der stark herabgesetzten Respiration, dann aber auch aus den so ausserordentlich zahlreichen Harnausscheidungen, welche ja bei nicht zu grossen Morphindosen schon von Calvet[9])

beobachtet war und zwar gerade bei den Tieren, welche auch eine vermehrte Speichelsekretion erkennen liessen.

3. Versuch.

25. I. 94. 9.52 h. a. m. Subcutane Injection von 0,03 gr Morphin. hydrochl. in 3 %iger Lösung. (cf. Bogen XIV Seite 2).

Herzaction: 128.
Respiration: 28.

	Herz-action	Respi-ration
9.55 h. Das Tier sitzt ruhig in hockender Stellung, ein ihm vorgelegtes Stück Nahrung kaut es nachlässig, unterbricht sich oft dabei. Es schluckt die Nahrung nicht, sondern bewahrt sie in den Backentaschen auf.	128	28
10 00 h. Im Verhalten keine Aenderung.	132	28
10.05 h. Nahrung, welche dem Tiere vorgeworfen wird, holt es sich nicht. Wenn man sie ihm in die Hand drückt, behält es sie in derselben, ohne sie ins Maul zu stecken.	132	28
10.07 h. Das Tier reibt sich öfters wie schlaftrunken die Augen, sonst bewegt es sich nicht.	132	28
10.12 h. Der Kopf sinkt vornüber, als ob das Tier schlafen wollte, doch behält es die Augen offen.	136	28
10 30 h. Das Tier hat die Augen geschlossen, schläft aber nicht, da es bei dem geringsten Geräusche den Kopf hebt und umherblickt.	140	26
10.50 h. Das Tier lässt sich berühren, auch mit spitzen Instrumenten, ohne sich zu regen. Das vorhin ihm dargereichte Stück Nahrung hält es noch immer in der Hand. Weitere Nahrung nimmt es nicht, sondern schaut nur teilnahmslos darauf hin.	144	24
11 00 h. Der Unterkiefer ist halb heruntergesunken, die Zunge etwas vorgefallen. An den Pupillen keine Abnormität.	148	20
11.05 h. Etwas vermehrte Salivation hat sich eingestellt.	148	20
11.25 h. Bei plötzlicher Annäherung schrickt das Tier zusammen, verändert seine Stellung etwas, bleibt einen Moment vor sich hinstarrend in dieser und kehrt dann in seine vorige Stellung zurück.	144	20
11.35 h. Im Benehmen keine Aenderung. Dargereichte Nahrung ergreift es langsam mit der Hand, lässt sie aber gleich wieder fallen.	144	24
11.40 h. Das Tier bewegt sich einmal spontan, doch sinkt es gleich in seine vorige Apathie zurück. Wird die Vorderpfote in die Höhe gehoben, so sinkt sie langsam wieder herab.	144	24
11.57 h. Das Tier bewegt sich etwas mehr, doch verändert es seinen Aufenthalt nicht.	150	26
12.05 h. Das Tier ist augenscheinlich etwas munterer, doch sehr wenig. Zuweilen reibt es sich die Augen und hält dann diese Pfote so lange oben, bis sie durch ihr eigenes Gewicht wieder heruntersinkt.	152	26

	Herz-action	Respi-ration
12.15 h. Zuweilen scheint das Tier zu schlafen, schrickt aber bei dem geringsten Geräusch wieder auf.	156	26
1.50 h. Das Tier bewegt sich häufiger, ändert auch seinen Aufenthalt und seine Stellung spontan. Die vorhin ihm gereichte Nahrung hat es gefressen, resp. in seinen Backentaschen aufbewahrt. Die Salivation hat nachgelassen. An den Extremitäten macht sich ein leicher Tremor bemerkbar.	160	26
2.00 h. Das Tier sitzt wieder ruhig, reibt sich öfters die Augen; dargereichte Nahrung nimmt es nicht an. Bis jetzt hat es noch keinen Urin gelassen seit der Injektion, obschon es vor derselben eine nicht unbeträchtliche Menge Wasser getrunken hat.	160	26
4.00 h. Im Benehmen keine wesentliche Aenderung. Urin wurde noch nicht entleert, Nahrung wird andauernd verweigert. Von Zeit zu Zeit leichtes Frösteln.	152	28
6.00 h. Sich selbst überlassen hat das Tier geschlafen. Es wird in seinen Käfig zurückgebracht, dabei ist der Gang schwerfällig, taumelnd. Nahrung wird andauernd zurückgewiesen; Urin wurde noch nicht entleert.	144	28
7.00 h. Bis jetzt hat das Tier geschlafen; Nahrung nimmt es nicht an. Auch Urin wurde noch nicht entleert.		
26. I. 94.	140	28
8.15 h. a. m. Die frühere Munterkeit ist wieder zurückgekehrt. Nahrung wird begierig gefressen, auch Urin wurde entleert. Die Bewegungen sind sicher; seinen Aeusserungen nach fühlt das Tier sich wohl.	125	32

Auf die Herzaction und die Respiration hat zwar die Dosis von 0,03 gr Morphin einen deutlichen Einfluss gehabt, nicht aber auf die Erzeugung des Schlafes. An Stelle der beim letzten Versuche konstatierten Polyurie war diesmal Anurie getreten. Die Salivation hat nicht den gleichen Grad erreicht, wie dies beim ersten Versuche der Fall war.

Bedenkt man nun, dass die Dosis von 0,03 gr Morphin als höchste Einzeldosis für den Menschen von der Pharmakopoe vorgeschrieben ist und betrachtet man andrerseits die verhältnismässig geringe Wirkung, welche die gleiche Dose auf den Affen gehabt hat, so ergibt sich daraus, dass auch dem Morphin gegenüber das Verhalten des Affen durchaus das gleiche ist, wie das der übrigen Tiere, die bekanntlich

gegen das Morphin weit toleranter sind, als der Mensch. Auch hier trat der Tod des Tieres hindernd der Absicht, ihm grössere Morphindosen zu applicieren, entgegen.

Tabelle V.

Mittel	Dosis	Auf 1 Kg Körpergewicht	Wirkung
Chloralhydrat	0,6	0,15	Mattigkeit; vermehrte Schlafsucht.
	1,7	0,44	Vorübergehender Schlaf.
	2,0	0,53	Fester Schlaf.
Sulfonal	1,5	0,38	Geringe Mattigkeit.
	2,0	0,53	Motilitätsstörungen.
Paraldehyd	2,1 (?)	0,54	Aufregung.
Morphin	0,01	0,0027	Mattigkeit.
	0,02	0,005	Stark vermehrte Herzaction, stark verminderte Respiration, Polyurie.
	0,03	0,0079	Anurie, grosse Mattigkeit, Schläfrigkeit, vorübergehender Schlaf.

Es ist also durch die angestellten Versuche zur Genüge bewiesen, dass der Affe sich den Arzneimitteln gegenüber durchaus analog den übrigen Tieren verhält und darin wenigstens nicht die geringste Aehnlichkeit mit dem Menschen aufweist.

Zum Schlusse sei mir noch gestattet, meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Tappeiner für die Anregung zu dieser Arbeit und für seine Unterstützungen während derselben durch Rat und That, sowie Herrn Assistenten Dr. med. et phil. Brandl für seine vielfachen Hülfeleistungen während der Arbeit meinen wärmsten und aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Litteratur.

(1) *Worm Müller,* Die Ausscheidung des Zuckers im Harne des gesunden Menschen nach Genuss von Kohlenhydraten. Pflügers Archiv 34.

(2) *Hofmeister,* Ueber die Assimilationsgrenze der Zuckerarten. Archiv für exp. Path. u. Pharmakol. XXV.

(3) *Moritz,* Ueber alimentäre Glykosurie. Separat-Abdruck aus den Verhandlungen des X. Congresses für innere Medizin.

(4) *Hirschl,* Ueber den Wert der Phenylhydrazinzuckerprobe. Zeitschrift für physiol. Chemie, XIV.

(5) *Knoblauch,* Ueber Sulfonalwirkung. Therapeutische Monatshefte 1889.

(6) *Kast,* Sulfonal, ein neues Schlafmittel. Berl. Klin. Wochenschrift 1888.

(7) *Rabbas,* Ueber die Wirkung des Sulfonals, ibidem.

(8) *Rosin,* Ueber die Wirkung des Sulfonals ibid.

(9) *Calvet,* Ueber Morphinwirkung. Schmidts Jahrbücher CLXXV, 10.